

CASOS CLÍNICOS

# Uso exitoso de plasmaféresis como preparación para tiroidectomía en enfermedad de Graves no controlada y agranulocitosis inducida por metimazol

Myriam Vanessa Rueda Galvis<sup>1</sup>, Juan Guillermo Sarmiento Ramón<sup>2</sup>, Heider Alexis Bautista Mier<sup>3</sup>, Karen Sánchez<sup>4</sup>, William Mantilla<sup>5</sup>

<sup>1</sup>MD, Residente Medicina Interna, FOSCAL, Universidad Autónoma de Bucaramanga.

<sup>2</sup>MD, Internista-Endocrinólogo. Docente, Universidad Autónoma de Bucaramanga. FOSCAL Internacional, Bucaramanga.

<sup>3</sup>MD, FOSCAL Internacional, Bucaramanga.

Estudiante de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga

<sup>4</sup>MD, Internista hematólogo. Docente Universidad Autónoma de Bucaramanga. FOSCAL, Bucaramanga.

**Correspondencia:** Myriam Vanessa Rueda Galvis. Correo electrónico: [vanessitaru@gmail.com](mailto:vanessitaru@gmail.com)

Este informe de caso fue presentado en modalidad póster en el Simposio de ACE, en noviembre del 2016, Bogotá, Colombia.

**Fecha de recepción:** 22/11/2016

**Fecha de aceptación:** 19/12/2016

## Resumen

La agranulocitosis por metimazol es una entidad rara, con consecuencias graves. Presentamos el caso de una paciente con enfermedad de Graves e hipertiroidismo no controlado y neutropenia febril inducida por metimazol. Se realizó terapia con tres sesiones de plasmaféresis con reducción de 93% de los niveles de T4 libre, normalización de niveles de T3 total y mejoría clínica importante. Requirió aplicación de crioprecipitados por hipofibrinogenemia. Se adicionó solución de Lugol y, finalmente, se practicó tiroidectomía total exitosa. Con ocasión de este caso, se revisa el tema.

**Palabras clave:** hipertiroidismo, plasmaféresis, metimazol, agranulocitosis, neutropenia, tionamidas.

## Introducción

La agranulocitosis por metimazol es una entidad rara, con consecuencias graves.

A continuación presentamos el caso clínico de una paciente con hipertiroidismo severo no controlado con alto riesgo de progresión a tormenta tiroidea y neutropenia febril inducida por metimazol, que requirió manejo con plasmaféresis para estabilización de la función tiroidea y posterior manejo definitivo con tiroidectomía.

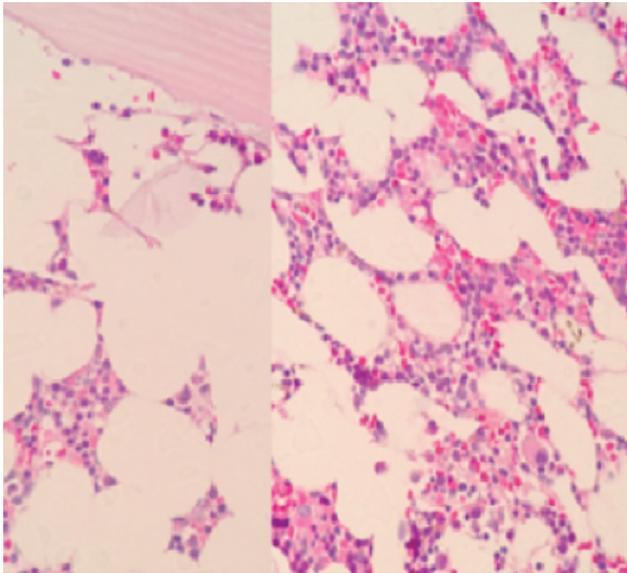
## Informe del caso

Mujer de 52 años procedente de área rural, con enfermedad de Graves desde hace dos años, manejada con metimazol de manera irregular a una dosis recomendada de 20 mg cada 8 horas. Acude al servicio de urgencias por clínica de 10 días de evolución caracterizada por fiebre hasta 39°C, odinofagia, intolerancia al calor y palpitations. Al examen físico de ingreso se documenta estado febril, con rash que cede a digitopresión en cara y cuello, proptosis leve, faringe eritematosa sin placas o exudados y bocio grado II (figura 1). Una serie de exámenes paraclínicos documentan agranulocitosis profunda con recuento absoluto de neutrófilos de 32/mm<sup>3</sup>, TSH<0,005 mUI/ml y T4 libre: 4,3 ng/dl. Se inició búsqueda de foco infeccioso: uroanálisis, radiografía de tórax, ecografía abdominal y ecocardiograma dentro de límites normales; aislamiento en hemocultivos de *Pseudomonas aeruginosa* multisensible, tratada con cefepime. Se realizó un aspirado de médula ósea que en-

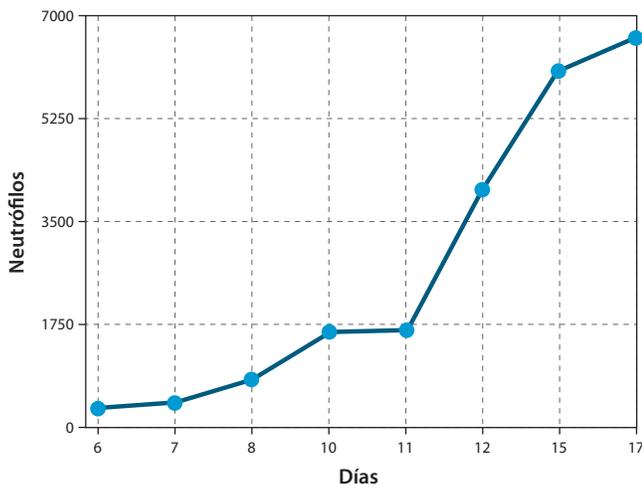
**Figura 1. Bocio y exantema de la paciente.**  
Publicado previa autorización



**Figura 2. Biopsia de médula ósea hipocelular con marcada hipoplasia granulocítica**



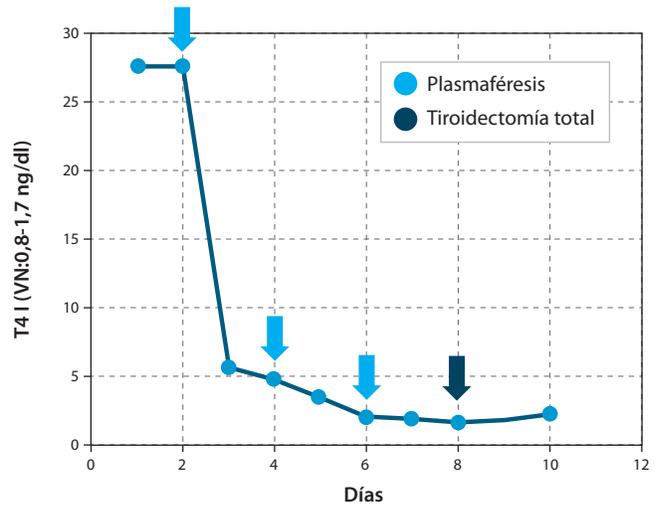
**Figura 3. Comportamiento del recuento de neutrófilos/mm<sup>3</sup> después de metimazol**



contró marcada hipocelularidad e hipoplasia granulocítica (**figura 2**). Se consideró agranulocitosis inducida por tiamida. Se suspendió metimazol, con rápida recuperación hematológica (**figura 3**). Sin embargo, la paciente persistió con síntomas de hipertiroidismo no controlado a pesar del manejo con dosis altas de betabloqueador, corticoide y colestiramina, con T4 libre en ascenso hasta 24 ng/dl y alto riesgo de progresión a tormenta tiroidea.

Dada la pobre respuesta al manejo médico, se decide estabilizar la función tiroidea con plasmaféresis. En este punto se consideró que cursaba con niveles de hormona tiroidea muy altos y que existía riesgo de efecto de Jod-Basedow, por lo que no se administró solución yodada. Se realizaron tres sesiones

**Figura 4. Comportamiento de los niveles de T4**



de plasmaféresis con respuesta exitosa, logrando una reducción de 93% en los niveles de T4 libre (posterior a la última sesión 1,7 ng/dl, valor de referencia 0,8 -1,7), normalización de niveles de T3 total y mejoría notoria de síntomas clínicos con disminución de escala de síntomas de hipertiroidismo de 27 a 12 puntos. Los recambios se realizaron con albúmina al 20%, requirió aplicación de crioprecipitados por hipofibrinogenemia después de cada sesión, sin otras complicaciones (**figura 4**). Al final se adicionó al manejo solución de Lugol y fue programada para tiroidectomía total exitosa. Posteriormente, se inició suplencia hormonal con levotiroxina, hasta quedar totalmente asintomática.

## Discusión

El hipertiroidismo es una entidad frecuente. En Latinoamérica no existen estadísticas, pero alrededor del mundo se estima una prevalencia del 1% al 3%<sup>(2)</sup>, siendo la principal causa la enfermedad de Graves. Las tionamidas se encuentran dentro de las primeras líneas de tratamiento para dicha entidad, su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la organificación de yodo a residuos de tirosina en la tiroglobulina y el acoplamiento de yodotirosinas.

La agranulocitosis por metimazol está descrita como un evento raro, con una prevalencia de 0,1 a 0,4%, con tasas de mortalidad del 4%<sup>(4,5)</sup>. Nakamura H. y colaboradores realizaron en Japón la descripción de casos de agranulocitosis inducida por metimazol más grande a nivel mundial, con un total de 754 pacientes recolectados en 30 años<sup>(5)</sup>. Dentro de las características relevantes entre quienes desarrollan agranulocitosis encontraron dosis promedio de 25,2 + 12,8 mg cada día, edad promedio de 43,4 + 15,2 años y un predominio de presentación durante los tres meses iniciales de tratamiento o en los pacientes con mayor tiempo de uso del medicamento que lo suspendían y lo reiniciaban.

Los protocolos de tratamiento de la agranulocitosis están principalmente descritos en los pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia. En el caso de nuestra paciente se planteó el uso de factores estimulantes de colonias (G-CSF); sin embargo, posterior a suspender el medicamento, presentó una rápida recuperación del conteo, lo habitual en estos casos. Al revisar la literatura, la evidencia del uso de G-CSF está descrita principalmente en los pacientes oncológicos, en agranulocitosis inducida por anti-tiroideos encontramos que G-CSF puede acortar la duración y severidad de la neutropenia pero no se ha descrito beneficio en los pacientes sintomáticos o con agranulocitosis  $< 100/\text{mm}^3$ (6). Debido a la falta de evidencia y a la imposibilidad de realizar estudios clínicos controlados, este punto debería ser considerado a criterio del clínico tratante.

Nuestra paciente presentaba síntomas persistentes de tirotoxicosis y los niveles de hormona circulante venían en rápido ascenso, a pesar de dosis altas de betabloqueador, corticoide y colestiramina, considerándose alto riesgo de progresar a tormenta tiroidea, por lo que se decidió realizar una terapia agresiva para controlar los niveles hormonales. Se escogió la tiroidectomía como la mejor opción, ya que las tasas de recaídas son casi nulas, se logra un rápido control del hipertiroidismo y como beneficio adicional no tiene efecto deletéreo sobre la orbitopatía(7). El principal inconveniente era la necesidad de llevar a la paciente lo más cercana al eutiroidismo posible, dado el conocido riesgo de tormenta tiroidea, arritmias y otras complicaciones descritas en cirugía en pacientes con tirotoxicosis no controlada.

En este punto se necesitaba una terapia que lograra rápidamente un estado eutiroides para poder someterla a cirugía; dentro de las alternativas actuales se cuenta con la plasmaféresis, procedimiento en el cual la sangre se separa por centrifugación o filtración del plasma, mientras las células son retornadas al paciente, reemplazado con plasma fresco congelado, albúmina o soluciones coloidales similares(8). La meta

terapéutica en tirotoxicosis es remover la hormona tiroidea unida a proteínas y dar nuevos puntos de unión con las soluciones de remplazo para que se una la hormona libre(9). Este procedimiento fue descrito por primera vez en tirotoxicosis en 1970(11), siendo la principal utilidad descrita en pacientes refractarios. Estudios retrospectivos multicéntricos demuestran que se requieren en promedio de 2 a 9 sesiones, con un descenso en promedio de 40% de niveles de T4 libre, con ascenso significativo de la TSH y mejoría clínica en el 91% de los pacientes sometidos a tratamiento(9). En nuestro caso, la paciente se comportó acorde con lo reportado en la literatura con una reducción de los niveles de T4 libre del 93%, llevándola prácticamente a la normalidad y a la resolución de los síntomas de tirotoxicosis (figura 4). Dentro de sus complicaciones las más frecuentes son la disminución del fibrinógeno, la inestabilidad hemodinámica y la infección del catéter. La plasmaféresis debe ser considerada una terapia puente cuando se requiere un rápido control de los síntomas del hipertiroidismo o en pacientes refractarios a manejo médico, ponderando el riesgo-beneficio y teniendo en cuenta el efecto transitorio de la misma, mientras se somete al paciente a una terapia definitiva.

## Conclusiones

La agranulocitosis por metimazol es una complicación grave, que contraindica el uso de los medicamentos de esta clase. Es de aparición abrupta y rápida recuperación posterior a la suspensión del medicamento(2). Existen terapias alternativas provisionales para lograr el control hormonal, como la plasmaféresis con respuesta clínica y bioquímica hasta en un 91% de pacientes. En hipertiroidismo no controlado y con contraindicación de las tiamidas, la plasmaféresis debe considerarse como una opción terapéutica, dado que permite estabilizar rápidamente la función tiroidea como puente a una terapia definitiva.

## Referencias

1. Bartelena L et al. Management of hyperthyroidism due to Graves' disease: frequently asked questions and answers (if any) . J Endocrinol Invest June 2016; DOI 10.1007/s40618-016-0505-x.
2. Jayne A, Boelaert K. Clinical review: Thyrotoxicosis. Lancet 2012; 379: 1155-66.
3. Keklik M et al. The results of therapeutic plasma exchange in patients with severe hyperthyroidism: A retrospective multicenter study. Transfusion and Apheresis Science 2013; 48: 327-330.
4. Cooper DS. Antithyroid drugs. N Engl J Med 2005; 352:905-917.
5. Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, Imagawa J. Analysis of 754 Cases of Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis Over 30 Years in Japan. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 4776-4783.
6. Tajiri J, Noguchi S. Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis: How Has Granulocyte Colony-Stimulating Factor Changed Therapy? Thyroid 2005; 15 (3): 292-7.
7. Bartelena L, Chiovato L, Vitti P. Management of hyperthyroidism due to Graves' disease: frequently asked questions and answers (if any) J Endocrinol Invest 2016; 39 (10): 1105-1114
8. Ward DM. Conventional apheresis therapies: a review. J Clin Apher 2011; 26: 230-8.
9. Keklik M, Kaynar L, Yilmaz M, Sivgin S, Solmaz M, Pala C, Aribas S, Akyol G, Unluhizarci K, Cetin M, et al. The results of therapeutic plasma exchange in patients with severe hyperthyroidism: a retrospective multi-center study. Transfus Apher Sci 2013; 48: 327-30.
10. Ezer A, Caliskan K, Parlakgumus A, Belli S, Kozanoglu I, Yildirim S. Pre-operative therapeutic plasma exchange in patients with thyrotoxicosis. J Clin Apher 2009; 24: 111-4.
11. Ashkar FS, Katims RB, Smoak WM 3rd, Gilson AJ. Thyroid storm treatment with blood exchange and plasmapheresis. JAMA 1970; 214: 1275-9.